

9

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation 6: A61K 31/425	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/13811 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 26. Mai 1995 (26.05.95)
---	-----------	---

(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP94/03758**

(22) Internationales Anmeldedatum: **12. November 1994 (12.11.94)**

(30) Prioritätsdaten:
3428/93-4 17. November 1993 (17.11.93) CH

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): **BYK NEDERLAND BV [NL/NL]; Weerenweg 29, NL-1160 AB Zwanenburg (NL).**

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **BRON, Jan [NL/NL]; Slingelandseweg 1, NL-3381 KZ Giessenburg (NL). STERK, Geert, Jan [NL/NL]; Stadhouderslaan 38, NL-3583 JJ Utrecht (NL). TIMMERMAN, Hendrik [NL/NL]; De Savomin Lohmanplantsoen 3, NL-2253 VM Voorschoten (NL). VAN DER WERF, Jan, Fetze [NL/NL]; Woldbergstraat 14, NL-1333 ZS Almere-Buiten (NL).**

(74) Anwalt: **WOLF, Ulrich; Byk Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH, Byk-Gulden Strasse 2, D-78467 Konstanz (DE).**

(81) Bestimmungsstaaten: **AU, BG, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, JP, KR, LT, LV, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).**

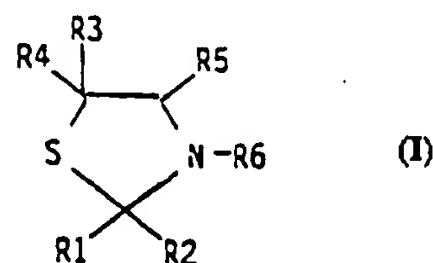
Veröffentlicht
Mit Internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: **USE OF SUBSTITUTED THIAZOLIDINE DERIVATIVES IN THE TREATMENT OF RAISED INTRAOCULAR PRESSURE**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG SUBSTITUIERTER THIAZOLIDINDERIVATE ZUR BEHANDLUNG VON ERHÖHTEM AUGENINNENDRUCK**

(57) Abstract

The invention relates to the use of compounds of formula (I) wherein the substituents have the meanings shown in the description, and of the pharmacologically tolerated salts of the said compounds in the production of pharmaceutical agents for the treatment of pathologically raised intraocular pressure.



(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Verbindungen der Formel (I), worin die Substituenten die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen haben, und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung des krankhaft erhöhten Augeninnendruckes.

Verwendung substuierter Thiazolidinderivate zur Behandlung von erhöhtem Augeninnendruck

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft die neue Verwendung von substituierten Thiazolidinderivate zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung von Augenerkrankungen.

Bekannter technischer Hintergrund

In der internationalen Patentanmeldung W092/04337 werden Nitratester beschrieben, die zur Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden sollen. - J.A. Nathanson [Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 260, 956 (1992)] beschreibt die topische Anwendung von Nitrovasodilatoren (wie Nitroglyzerin oder Isosorbiddinitrat) am Auge zur Verringerung des Augeninnendruckes.

Beschreibung der Erfindung

Es wurde nun gefunden, daß die unten näher beschriebenen, aus der W092/04337 bekannten Verbindungen für die Behandlung des (krankhaft erhöhten) Augeninnendruckes in hervorragender Weise geeignet sind.

Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I (siehe beiliegendes Formelblatt), worin

R1 Wasserstoff (H) oder 1-4C-Alkyl bedeutet,
R2 Wasserstoff (H), 1-6C-Alkyl, 4-8C-Cycloalkyl, Phenyl-1-3C-alkyl oder einen Rest der Formel II (siehe beiliegendes Formelblatt) bedeutet, worin

R9, R10 und R11 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff (H), 1-6C-Alkyl, 1-6C-Alkoxy, 4-8C-Cycloalkyl, 4-8C-Cycloalkoxy, Halogen, Nitro, Nitryloxy-2-6C-alkoxy, Nitryloxy-4-8C-cycloalkoxy, Nitryloxy-1-2C-alkyl-4-8C-cycloalkyl-1-2C-alkoxy oder eine Gruppe der Formel -W-CO-Y-R12 darstellen,

in der

- W eine Bindung oder eine Gruppe der Formel $-OCH_2-$,
Y ein Sauerstoffatom (O) oder eine Iminogruppe (NH) und
R12 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 4-8C-Cycloalkyl, Nitryloxy-2-6C-alkyl oder Nitryloxy-4-8C-cycloalkyl darstellt,
R3 und R4 Wasserstoff (H) oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
R5 Wasserstoff (H) oder eine Gruppe der Formel $-CO-Z-R7$ bedeutet, in der
Z ein Sauerstoffatom (O) oder eine Iminogruppe (NH) und
R7 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 4-8C-Cycloalkyl, Nitryloxy-2-6C-alkyl, Nitryloxy-4-8C-cycloalkyl, Nitryloxy-1-2C-alkyl-4-8C-cycloalkyl-1-2C-alkyl oder 4-Nitryloxy-2,6-dioxabicyclo[3.3.0]oct-8-yl bedeutet,

und

- R6 Wasserstoff (H) oder eine Gruppe der Formel $-X-R8$ bedeutet, in der
X Carbonyl (CO) oder Sulfonyl (SO_2) und
R8 1-4C-Alkyl, 4-8C-Cycloalkyl, Nitryloxy-2-6C-alkyl, Nitryloxy-4-8C-cycloalkyl, Phenyl oder 1-4C-Alkylphenyl darstellt,

und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung des krankhaft erhöhten Augeninnendruckes.

1-4C-Alkyl steht für geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt der Butyl-, iso-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, Propyl-, Isopropyl-, Ethyl- und insbesondere der Methylrest. 1-6C-Alkyl umfaßt außerdem geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 5 oder 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien der Pentyl-, der Isopentyl-, der Neopentyl- und der Hexylrest genannt.

4-8C-Cycloalkyl steht für cyclische Alkylreste mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen, also für den Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl- und Cyclooctylrest.

Phenyl-1-3C-alkyl steht für 1-3C-Alkylreste, die durch einen Phenylrest substituiert sind. Beispielsweise seien der Phenylpropyl-, der Phenylethyl- und der Benzylrest genannt.

1-6C-Alkoxyreste enthalten neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 1-6C-Alkylreste. Bevorzugt sind der Methoxy- und der Ethoxyrest.

4-8C-Cycloalkoxyreste enthalten neben dem Sauerstoffatom einen der vorstehend genannten 4-8C-Cycloalkylreste. Beispielsweise seien der Cyclopentyl- und der Cyclohexyloxyrest genannt.

Halogen im Sinne der vorliegenden Erfindung ist Brom, Chlor und Fluor.

Nitryloxy-2-6C-alkoxyreste sind geradkettige oder verzweigte 2-6C-Alkoxyreste, an die eine Nitryloxygruppe ($-O-NO_2$) gebunden ist. Als beispielhafte bevorzugte Nitryloxy-2-6C-alkoxyreste seien die 2-Nitryloxyethoxygruppe ($-OCH_2CH_2-O-NO_2$), die 3-Nitryloxypropoxygruppe ($-O-(CH_2)_3-O-NO_2$), die 4-Nitryloxybutoxygruppe ($-O-(CH_2)_4-O-NO_2$), die 2-Nitryloxypropoxygruppe [$-O-CH_2-CH(CH_3)-O-NO_2$] und die 2,2-Dimethyl-3-nitryloxypropoxygruppe [$-O-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-O-NO_2$] genannt.

Nitryloxy-4-8C-cycloalkoxyreste sind 4-8C-Cycloalkoxyreste, an die eine Nitryloxygruppe gebunden ist. Beispielsweise sei der 4-Nitryloxcyclohexyloxyrest genannt.

Nitryloxy-1-2C-alkyl-4-8C-cycloalkyl-1-2C-alkoxyreste sind 4-8C-Cycloalkylreste, die einerseits an einen 1-2C-Alkoxyrest gebunden sind und an die andererseits ein Nitryloxy-1-2C-alkylrest gebunden ist. Ein beispielhafter bevorzugter Nitryloxy-1-2C-alkyl-4-8C-cycloalkyl-1-2C-alkoxyrest ist der Nitroxymethyl-(trans)-cyclohexylmethoxyrest [$-OCH_2-(C_6H_{10})-CH_2-O-NO_2$].

Der in 4-Stellung durch $-ONO_2$ substituierte 2,6-Dioxabicyclo[3.3.0]oct-8-ylrest kann auch (zusammen mit $Z = O$) als Isosorbidmononitratrest bezeichnet werden.

Als pharmakologisch verträgliche Salze kommen für Verbindungen der Formel I bevorzugt alle Säureadditionssalze mit in der in der Galenik üblicherweise verwendeten anorganischen und organischen Säuren in Betracht. Als solche eignen sich wasserlösliche und wasserunlösliche Säureadditionssalze mit Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure,

Salpetersäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Zitronensäure, D-Gluconsäure, Benzoessäure, 2-(4-Hydroxybenzoyl)-benzoessäure, Buttersäure, Sulfosalicylsäure, Maleinsäure, Laurinsäure, Äpfelsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Oxalsäure, Weinsäure, Embonsäure, Stearinsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder 3-Hydroxy-2-naphtoesäure, wobei die Säuren bei der Salzherstellung - je nachdem, ob es sich um eine ein- oder mehrbasige Säure handelt und je nachdem, welches Salz gewünscht wird - im äquimolaren oder einem davon abweichenden Mengenverhältnis eingesetzt werden.

Die Anwendung der Verbindungen der Formel I erfolgt insbesondere in Form solcher Arzneimittel, wie sie für die Behandlung von Augenerkrankungen geeignet sind. Für die Herstellung der Arzneimittel werden die Verbindungen der Formel I und/oder ihre pharmakologisch verträglichen Salze (= Wirkstoffe) vorzugsweise mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen vermischt und zu geeigneten Arzneiformulierungen weiterverarbeitet. Als geeignete Arzneiformulierungen seien beispielsweise Emulsionen, Suspensionen, Salben oder Lösungen (z.B. Augentropfen) genannt, in denen der Wirkstoffgehalt vorteilhafterweise zwischen 0,01 und 99 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschten Arzneiformulierungen geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Permeationspromotoren verwendet werden.

Hervorzuhebende, erfindungsgemäß verwendbare Verbindungen der Formel I sind in den Ansprüchen genannt. Besonders hervorzuheben sind hierbei solche Verbindungen, die systemisch nur eine geringe Wirksamkeit am Herz und/oder Kreislauf zeigen.

Die Verbindungen der Formel I sind aus der W092/04337 bekannt.

Biologische Untersuchungen

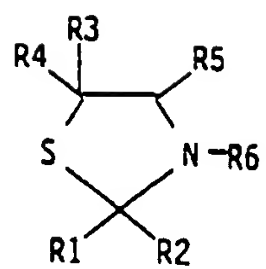
Die Verringerung des Augeninnendrucks wurde bei weiblichen Neuseeland-Albinokaninchen nach üblichen Methoden ermittelt.

Die zu untersuchenden Substanzen wurden in 0,05 %iger Lösung (50 μ l) in das eine Auge getropft, während in das andere Auge eine Lösung der Kontrollsubstanz getropft wurde.

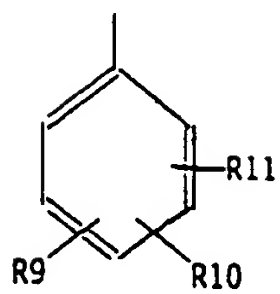
Durch die Substanz 4-Carboxy-2-[3-(2-nitroxyethoxy)phenyl]thiazolidin wird eine Senkung des Augeninnendruckes um 15,4 % erzielt.

- 6 -

Formelblatt



(I)

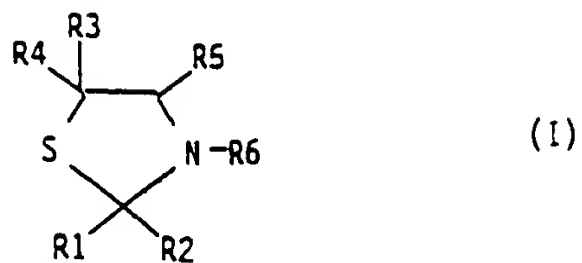


(II)

- 7 -

Patentansprüche

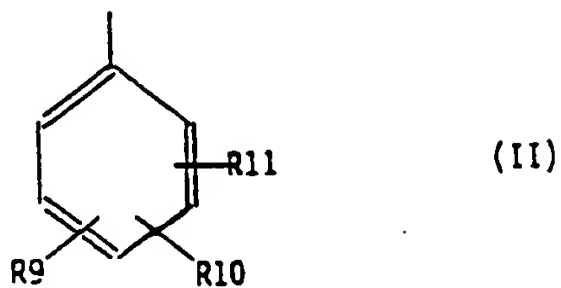
1. Verwendung von Verbindungen der Formel I,



worin

R1 Wasserstoff (H) oder 1-4C-Alkyl bedeutet,

R2 Wasserstoff (H), 1-6C-Alkyl, 4-8C-Cycloalkyl, Phenyl-1-3C-alkyl oder einen Rest der Formel II



bedeutet,

worin

R9, R10 und R11 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff (H), 1-6C-Alkyl, 1-6C-Alkoxy, 4-8C-Cycloalkyl, 4-8C-Cycloalkoxy, Halogen, Nitro, Nitryloxy-2-6C-alkoxy, Nitryloxy-4-8C-cycloalkoxy, Nitryloxy-1-2C-alkyl-4-8C-cycloalkyl-1-2C-alkoxy oder eine Gruppe der Formel -W-CO-Y-R12 darstellen, in der

- 8 -

W eine Bindung oder eine Gruppe der Formel $-OCH_2-$,
 Y ein Sauerstoffatom (O) oder eine Iminogruppe (NH) und
 R12 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 4-8C-Cycloalkyl, Nitryloxy-2-6C-alkyl oder Nitryloxy-4-8C-cycloalkyl darstellt,
 R3 und R4 Wasserstoff (H) oder 1-4C-Alkyl bedeuten,
 R5 Wasserstoff (H) oder eine Gruppe der Formel $-CO-Z-R7$ bedeutet, in der
 Z ein Sauerstoffatom (O) oder eine Iminogruppe (NH) und
 R7 Wasserstoff (H), 1-4C-Alkyl, 4-8C-Cycloalkyl, Nitryloxy-2-6C-alkyl, Nitryloxy-4-8C-cycloalkyl, Nitryloxy-1-2C-alkyl-4-8C-cycloalkyl-1-2C-alkyl oder 4-Nitryloxy-2,6-dioxabicyclo[3.3.0]oct-8-yl bedeutet,
 und
 R6 Wasserstoff (H) oder eine Gruppe der Formel $-X-R8$ bedeutet, in der
 X Carbonyl (CO) oder Sulfonyl (SO_2) und
 R8 1-4C-Alkyl, 4-8C-Cycloalkyl, Nitryloxy-2-6C-alkyl, Nitryloxy-4-8C-cycloalkyl, Phenyl oder 1-4C-Alkylphenyl darstellt,
 und ihren pharmakologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung des krankhaft erhöhten Augeninnendruckes.

2. Verwendung nach Anspruch 1 einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1 oder ihres pharmakologisch verträglichen Salzes zur Herstellung von Arzneimitteln für die Behandlung des krankhaft erhöhten Augeninnendruckes, wobei die Verbindung der Formel I ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

2-Butyl-N-(4-methylbenzolsulphonyl)-4-[(5-nitroxyisosorbid)carbonyl]thiazolidin,
 N-Benzoyl-4-[(5-nitroxyisosorbid)carbonyl]-2-butylthiazolidin,
 N-Benzoyl-2-butyl-5,5-dimethyl-4-[(5-nitroxyisosorbid)carbonyl]thiazolidin,
 2-Butyl-5,5-dimethyl-N-(4-methylbenzolsulphonyl)-4-[(5-nitroxyisosorbid)carbonyl]thiazolidin,
 4-Carboxy-2-{4-[(2-nitroxyethyl)aminocarbonyl]phenyl}thiazolidin,
 N-Acetyl-2-(2-carboxyphenyl)-4-[(2-nitroxyethyl)aminocarbonyl]thiazolidin,
 4-Ethoxycarbonyl-2-{4-[(2-nitroxyethyl)aminocarbonyl]phenyl}thiazolidin,
 N-Acetyl-2-phenyl-4-[(2-nitroxyethyl)aminocarbonyl]thiazolidin,
 4-Carboxy-2-{2-[(2-nitroxyethyl)aminocarbonyl]methoxy}phenyl}thiazolidin,
 4-Carboxy-2-{3-methoxy-4-[(2-nitroxyethyl)aminocarbonyl]methoxy}phenyl}thiazolidin,

- 9 -

4-Ethoxycarbonyl-2-([3-methoxy-4-(2-nitroxyethyl)aminocarbonylmethoxy]phenyl)thiazolidin,
4-Carboxy-2-[3-ethoxy-2-(2-nitroxyethoxy)phenyl]thiazolidin,
4-Carboxy-2-[4-(2-nitroxyethoxy)phenyl]thiazolidin,
4-Carboxy-2-[3-methoxy-2-(2-nitroxyethoxy)phenyl]thiazolidin,
4-Carboxy-2-[5-methoxy-2-(2-nitroxyethoxy)phenyl]thiazolidin,
4-Carboxy-2-[2-(2-nitroxyethoxy)phenyl]thiazolidin,
N-Acetyl-4-carboxy-2-[2-(2-nitroxyethoxy)phenyl]thiazolidin,
4-Carboxy-2-[3-(2-nitroxyethoxy)phenyl]thiazolidin,
2-[3-(2-Nitroxyethoxy)phenyl]thiazolidin,
4-Carboxy-2-[3,5-dinitro-2-(2-nitroxyethoxy)phenyl]thiazolidin,
4-Carboxy-2-[5-nitro-2-(2-nitroxyethoxy)phenyl]thiazolidin,
N-Acetyl-2-(2-phenylethyl)-4-[(4-nitroxymethylcyclohexyl)methoxycarbonyl]thiazolidin,
2-[3-Brom-5-methoxy-4-(2-nitroxyethoxy)phenyl]-4-carboxythiazolidin,
4-Carboxy-2-(4-[(2-nitroxyethyl)aminocarbonylmethoxy]phenyl)thiazolidin,
4-Carboxy-2-[5-chlor-2-(2-nitroxyethoxy)phenyl]thiazolidin,
4-Carboxy-5,5-dimethyl-2-[(2-nitroxyethoxy)phenyl]thiazolidin,
2-[(2-Nitroxyethoxy)phenyl]thiazolidin,
4-Ethoxycarbonyl-2-[2-(2-nitroxyethoxy)phenyl]thiazolidin,
4-Carboxy-2-(2-[(4-nitroxymethyl-(trans)-cyclohexyl)methoxy]phenyl)thiazolidin,
4-Carboxy-2-[2-(2,2-dimethyl-3-nitroxypropoxy)phenyl]thiazolidin,
4-Carboxy-N-(2,2-dimethyl-3-nitroxypropionyl)-2-phenylthiazolidin,
4-Carboxy-2-[2-(3-nitroxypropoxy)phenyl]thiazolidin,
4-Carboxyl-N-(2,2-dimethyl-3-nitroxypropionyl)-2-phenylthiazolidin,
4-Carboxy-2-[2-(4-nitroxybutoxy)phenyl]thiazolidin,
4-Carboxy-2-[3-nitro-4-(2-nitroxyethoxy)phenyl]thiazolidin und
4-Carboxy-2-[2-(2-nitroxypropoxy)phenyl]thiazolidin.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 94/03758A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/425

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EXP. EYE RES., vol.38, no.2, 1984 pages 181 - 194 L.Z. BITO 'Comparison of the ocular hypotensive efficacy of eicosanoids and related compounds.' * introduction * see table 1	1,2
Y	WO,A,92 04337 (CEDONA) 19 March 1992 cited in the application see the whole document --- -/--	1,2

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 January 1995

Date of mailing of the international search report

270195

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 94/03758

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>J. PHARMACOL. EXP. THER, vol.260, no.3, 1992 pages 956 - 965 J.A. NATHANSON 'Nitrovasodilators as a new class of ocular hypertensives.' cited in the application -----</p>	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/03758

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9204337	19-03-92	NL-A- 9001955	01-04-92
		AU-A- 8400691	30-03-92
		EP-A- 0547104	23-06-93
		JP-T- 6500318	13-01-94
		NZ-A- 239649	27-04-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/03758

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 A61K31/425

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EXP. EYE RES., Bd.38, Nr.2, 1984 Seiten 181 - 194 L.Z. BITO 'Comparison of the ocular hypotensive efficacy of eicosanoids and related compounds.' * introduction * siehe Tabelle 1	1,2
Y	WO,A,92 04337 (CEDONA) 19. März 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument	1,2

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Januar 1995

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

270195

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Klaver, T

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/03758

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>J. PHARMACOL. EXP. THER, Bd.260, Nr.3, 1992 Seiten 956 - 965 J.A. NATHANSON 'Nitrovasodilators as a new class of ocular hypertensives.' in der Anmeldung erwähnt -----</p>	1,2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 94/03758

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
--	-------------------------------	-----------------------------------	-------------------------------

WO-A-9204337

19-03-92

NL-A- 9001955

01-04-92

AU-A- 8400691

30-03-92

EP-A- 0547104

23-06-93

JP-T- 6500318

13-01-94

NZ-A- 239649

27-04-94